

经皮左心耳封堵术在预防心房颤动患者脑卒中的应用前景

李玉豪¹ 雷长城^{1,2}

(1. 南华大学研究生院, 湖南 衡阳 421000; 2. 南华大学附属第二医院心血管内科, 湖南 衡阳 421000)

【摘要】 心房颤动是最为常见的心律失常之一, 拥有较高潜在的血栓栓塞风险, 特别是脑卒中事件的发生, 左心耳是心脏血栓形成的主要部位, 封堵左心耳可一定程度减少心房颤动患者脑卒中事件的发生。现回顾近年来经皮左心耳封堵术的临床试验结果及评价, 探讨经皮左心耳封堵术在预防心房颤动患者脑卒中的应用前景。

【关键词】 心房颤动; 左心耳; 经皮左心耳封堵术; 脑卒中

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2019. 08. 003

Application Prospect of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion in Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation

LI Yuhao¹, LEI Changcheng^{1,2}

(1. *University of South China Graduate School, Hengyang 421000, Hunan, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421000, Hunan, China*)

【Abstract】 Atrial fibrillation is a common arrhythmia and has a high potential risk of thromboembolism, especially the occurrence of stroke events. The left atrial ear is the main site of cardiac thrombosis, and occlusion of left atrial appendage can reduce stroke events in patients with atrial fibrillation to a certain extent. The purpose of this article is to review the clinical results and evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion in recent years, so as to explore the application prospect of percutaneous left atrial appendage occlusion in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Left atrial appendage; Percutaneous left atrial appendage occlusion; Stroke

心房颤动是最为常见的心律失常之一, 拥有较高潜在的血栓栓塞风险, 特别是脑卒中事件的发生, 从而导致患者致残甚至死亡。有调查显示美国约有 500 万心房颤动患者, 全球范围内心房颤动患者人数为 3 200 万^[1], 中国 35 ~ 59 岁人群中心房颤动的发病率为 0. 42%^[2], 并且发病率随年龄的增长呈上升趋势, 65 岁以上的老年人群心房颤动的发病率为 9%^[3], 每年因心房颤动所致脑卒中的发生风险为 1. 9% ~ 18. 2%^[4], 因此如何预防心房颤动患者脑卒中事件的发生成为众多专家研究的热点。而左心耳是心源性血栓来源的主要部位, 研究表明进行左心耳封堵术可一定程度预防心房颤动患者脑卒中事件的发生。

1 左心耳的解剖学结构和功能

左心耳是原始左心房在胚胎时期留下的残余结构^[5], 是位于肺动脉、主动脉起始部位后方的一狭长、

弯曲的管状盲端, 其内包含较多梳状肌及肌小梁, 每个肌小梁间都存在一定间隙, 表面凹凸不平, 左心耳边缘存在多个大小不等的深陷切迹, 这一独特结构也为血栓形成提供了基础。左心耳的功能主要包括以下三点: (1) 收缩功能: 左心耳是一个能主动收缩的结构, 其主动收缩功能可有效地预防左心耳内血栓的形成。(2) 调节左心房压力和容量: 左心耳具有一定的延展性及扩张能力, 当左心房压力和容量负荷过重时, 其扩张特性可一定程度起到调节血流动力学的作用。(3) 分泌功能: 左心耳具有一定的分泌能力, 可合成及分泌心钠肽、脑钠肽等物质, 有研究发现左心耳内心钠肽浓度高于心房、心室腔内心钠肽浓度 40 倍^[6-7]。

2 心房颤动患者左心耳血栓形成的机制

左心耳因其具有主动舒缩功能这一特性一定

程度缓解左心房的压力,心房颤动患者左心耳的容积一般较正常者大,而左心耳排空速度却较正常者低。导致心房颤动患者血栓形成的机制尚不明确,可能与心房颤动时左心耳血液排空障碍、左心耳特殊解剖结构等有关。

2.1 左心耳特殊解剖结构

左心耳主要有“菜花形”“鸡翅形”“风袋形”和“仙人掌形”四类形状,其中“鸡翅形”最为常见,非“鸡翅形”是心房颤动患者发生卒中的独立预测因子^[8]。此外左心耳内包含梳状肌及肌小梁,每个肌小梁间都存在一定间隙,表面凹凸不平,左心耳边缘存在多个大小不等的深陷切迹,这一独特的解剖结构,能让流经左心耳内的血流速度减慢,从而导致漩涡形成,对左心耳内膜造成相应损伤,易引发血栓形成^[9]。

2.2 左心耳收缩功能减弱

左心耳以其具有主动舒缩功能这一特性不仅可较好地缓解左心房的容量和压力,而且对心室充盈的维持也起到重要作用。心房颤动患者,左心房收缩不协调、无规律、主动排血功能减弱甚至消失,导致其内血流速度明显减慢,出现血液淤滞,血液滞留时间比非心房颤动患者长,使其成为左心房内血栓形成的好发部位^[10-11]。

3 经皮左心耳封堵术

有数据统计心脏左心耳是 90% 以上非瓣膜性心房颤动患者血栓的起源^[12],且大部分左心耳内血栓在食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)显影下清晰可见^[13],这一现象的出现极大地增加心房颤动患者发生血栓栓塞事件的风险。经皮左心耳封堵术已成为非瓣膜性心房颤动患者的一种重要治疗方法,这些患者具有较高的卒中风险,并且有抗凝禁忌证。目前 PLAATO 封堵系统、WATCHMAN 封堵系统、ACP 封堵系统和 LAmbre 封堵系统是临床上使用较成熟的四种左心耳封堵系统。

3.1 PLAATO 封堵系统

PLAATO 封堵系统是第一个在人体上使用的左心耳封堵系统,该装置由自膨胀镍钛合金笼组成,笼上覆盖有聚合物膜,以封闭流入左心耳的血液。Sievert 等^[14]对 15 例存在华法林长期使用禁忌证以及发生脑卒中高危风险的慢性心房颤动患者进行左心耳封堵治疗,手术成功率为 100%,术后随访 1 个月,经 TEE 证实所有患者封堵器均植入成功,封堵器无侧漏、移位,表面无血栓形成。唯一不足之处是有 1 例患者因术中出现心包积液行穿刺引流,但该患者 4 周后亦成功置入 PLAATO 封堵器。随后一系列的临床试验也

证实 PLAATO 封堵系统的安全性和可行性。其中规模较大的是 2005 年欧美多个临床中心利用 PLAATO 封堵系统先后对 111 例有抗凝禁忌的非瓣膜性心房颤动患者进行左心耳封堵术的观察与研究^[15],结果显示 108 例患者成功植入 PLAATO 封堵器,且在 6 个月随访中,TEE 证实左心耳完全闭塞为 98%。此外,另一项对 73 例使用 PLAATO 封堵系统患者的单中心前瞻性研究报告显示,1 例患者因装置栓塞而死亡,另 1 例患者因植入物不稳定而需进行心脏直视手术^[16]。虽然该研究在 24 个月的随访中无脑卒中事件发生,但由于未指明的原因,该设备被停止使用,取而代之的是 WATCHMAN 封堵系统。

3.2 WATCHMAN 封堵系统

WATCHMAN 封堵系统由具有固定倒钩的自膨胀镍钛合金框架结构和覆盖装置心房表面的可渗透聚酯织物组成。2005 年欧美 59 个研究中心对 707 例患者行 WATCHMAN 系统封堵左心耳与口服抗凝药物华法林预防脑卒中的临床对照试验研究^[17],结果显示采用 WATCHMAN 系统封堵左心耳组与对照组无论在心血管意外事件还是脑卒中事件发生均无显著差异。此外其他应用 WATCHMAN 系统封堵左心耳与口服抗凝药物华法林预防脑卒中的临床对照试验研究^[18]也指出,两组在预防脑卒中事件发生虽无显著差异,但左心耳封堵组患者出血性脑卒中的发生较对照组明显减少。2017 年美国应用 WATCHMAN 封堵系统对入组的 1 025 例心房颤动患者进行卒中预防的一项多中心、前瞻性、非随机队列研究——EWOLUTION 研究,该研究在 1 年的随访中,缺血性卒中率(1.1%)较以往数据相比降低 84%,出血事件发生率(2.6%)较预期降低 84%^[19]。对比之前 PREVAIL^[20]、CAP^[21]等 WATCHMAN 封堵系统研究,该研究患者风险显然更高(31.3% 患者有严重出血史,15.1% 有出血性卒中史)。ASAP 研究(ASA Plavix 可行性研究和 WATCHMAN 左心耳闭合技术试验评估)是一项欧洲多中心前瞻性非随机研究,针对 150 例不适宜口服抗凝药物且 CHADS₂ 评分 ≥ 1 分的非瓣膜性心房颤动患者使用 WATCHMAN 封堵系统^[22]。术后患者服用抗血小板药物 6 个月,无限期服用阿司匹林。其中 142 例(94.7%)成功植入,13 例(8.7%)发生与设备相关的不良事件,平均随访(14.4 \pm 8.6)个月,4 例患者发生全因性卒中或全身性栓塞(每年 2.3%),3 例发生缺血性脑卒中(每年 1.7%)。与基于 CHADS₂ 评分的预期脑卒中风险相比,脑卒中风险降低了 77%(每年 7.3%)。到目前为止,无关于左心耳封堵治疗抗凝禁

忌证患者的安全性和有效性的随机数据。ASAP TOO 研究(对不适宜口服抗凝药物的患者使用 WATCHMAN 封堵系统的评估)正在进行多中心前瞻性随机试验,计划招募 888 例非瓣膜性心房颤动患者,这些患者不适宜口服抗凝药物,且 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ 分^[23]。该研究将患者随机分为观察组和对照组。对照组患者将接受单一抗血小板治疗,或根据医生的判断不接受治疗。

3.3 ACP 封堵系统

ACP 是另一种左心耳封堵系统,由一个镍钛合金网片和聚酯补片制成的耳垂和圆盘组成,由中央腰部连接。Amulet 是 ACP 的第二代设备,具有一些增量设计改进,它的尺寸更大,稳定线数量也更多,这使得更多的左心耳解剖得以成功闭合。一项应用 ACP 封堵系统进行的多中心前瞻性研究表明,入选的 1 088 例非瓣膜性心房颤动患者,其中 788 例既往有严重出血史,901 例存在抗凝治疗的相对或绝对禁忌,手术成功率为 99.0%,在术后 2 个月随访中,1.5% 的患者发现封堵器附壁血栓形成^[24]。另一项对 ACP 封堵系统与 WATCHMAN 封堵系统进行比较的回顾性研究显示,在纳入的 165 例心房颤动患者中,66 例患者采用 WATCHMAN 封堵系统治疗,99 例患者采用 ACP 封堵系统治疗,术后随访中,发生短暂性脑缺血发作 1 例,死亡 5 例,经三维 TEE 检测 ACP 渗漏少见,未发生不良事件^[25],结果表明两种封堵系统疗效相当。

3.4 LAmbre 封堵系统

LAmbre 封堵系统是中国自主研发的左心耳封堵系统,该系统采用特殊锚定设计,可反复回收,其末端有封闭盘片,对血流的封闭较好,更加适用于中国人的左心耳结构。2017 年 6 月开始正式投入市场。有研究表明 LAmbre 封堵系统对脑卒中的预防效果显著^[26]。2018 年欧洲对 60 例存在华法林禁忌的非瓣膜性心房颤动患者应用 LAmbre 封堵左心耳进行研究报道,结果显示 LAmbre 封堵系统植入成功率为 100%,无不良事件发生^[27]。LAmbre 封堵系统研究结果使其安全性和有效性均得到一定程度证实,但由于样本量小,还有待更大样本研究验证^[28]。

一些研究中心对各种不同左心耳封堵系统的安全性和有效性进行总的数据统计,其中规模较大的一项共有 2 779 例行经皮左心耳封堵术患者(其中 PLAATO 473 例,WATCHMAN 1 500 例,ACP 638 例)参与的荟萃分析显示,调整后的卒中发生率分别为 1.2%,缺血性和出血性卒中发生率分别为 1.1% 和 0.2%,综合疗效结果(卒中或短暂性脑缺血发作、全

身性栓塞或心血管死亡)为 2.7%。主要出血和心包积液是最常见的不良事件,其发生率分别为 2.6% 和 2.5%^[29]。另一项使用不同左心耳封堵系统多中心回顾性登记显示总体成功率为 92.5%,合并不良事件率为 3.5%,缺血性卒中、血栓栓塞事件和严重出血的年相对风险分别降低了 90.1%、87.2% 和 92.9%^[30]。

4 左心耳封堵术后管理

左心耳封堵术后最佳抗凝/抗血小板方案具有高度的患者特异性,建议在术后的有限时间内使用,以防止设备相关血栓^[31]。一项来自 EVOLUTION 注册中心的关于左心耳封堵术后抗凝的研究表明,在器械血栓、脑卒中或出血风险方面,非维生素 K 拮抗剂抗凝药和双联抗血小板药物与华法林相似^[32]。与 EVOLUTION 登记相比,RELEXAO 登记处的左心耳封堵术后抗血栓方案不同,包括:口服抗凝剂 28.8%,单联抗血小板治疗 36.2%,双联抗血小板治疗 23.2%,口服抗凝剂加双联抗血小板治疗 4.3%,无治疗 7.5%。在 ASAP 研究中,患者给予双联抗血小板治疗 6 个月,随后无限期服用阿司匹林,因不符合口服抗凝剂的要求^[22],欧洲心律协会电生理学向参与中心发送一份调查问卷,以评估左心耳封堵术后的适应证和抗凝方案,结果显示双联抗血小板治疗 6 周~6 个月,随后阿司匹林单药治疗是最常见的治疗方案^[33]。有趣的是,41% 的中心将不开任何治疗处方,10% 以下的中心将遵循保护性心房颤动和盛行方案。欧洲心律协会/欧洲经皮心血管介入治疗协会专家共识建议对出血风险高的患者进行双联抗血小板治疗 1~6 个月,随后无限期服用阿司匹林^[34]。

5 经皮左心耳封堵术的应用前景

众多临床试验表明经皮左心耳封堵术在预防心房颤动患者脑卒中事件的发生是可行的,经皮左心耳封堵术具有操作简便易行、创伤小、成功率高等众多优点,有望在临床上广泛应用。但也有研究指出,经皮左心耳封堵术临床试验样本量较小,还需更大规模、更长时间的临床试验去评价,是否可取代抗凝药物治疗还存在争议^[31]。目前只有 WATCHMAN 封堵系统获得美国食品药品监督管理局批准用于左心耳封堵来降低非瓣膜性心房颤动患者发生左心耳血栓栓塞的风险,其他封堵系统还有待审批。实际上左心耳封堵系统的发展过程被随机试验和 WATCHMAN 封堵系统登记的不一致数据所掩盖,而其他一些封堵系统的使用无标签(或随机数据),如 ACP、Amulet 或其他。根据 CHADS₂ 或 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分,基于低于预期卒中率的有利结果根本不足以作为有效性和安全性的替代证据,正在进行的试验或许有机会澄清这

些悬而未决的问题^[35]。另外由于不同左心耳封堵系统在形状、尺寸、适应证和植入技术等存在多样性,还需进一步改进,以确定适合每个患者特征的最佳类型的左心耳封堵装置。笔者相信,在可预见的未来,经皮左心耳封堵术将最终改善患者的预后。

参考文献

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38-e360.
- [2] Li Y, Wu YF, Chen KP, et al. Prevalence of atrial fibrillation in China and its risk factors [J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(9): 709-716.
- [3] Monteiro P, em nome dos investigadores do estudo Safira. The SAFIRA study: a reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7 500 elderly subjects [J]. *Rev Port Cardiol*, 2018, 37(4): 307-313.
- [4] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19): 2369-2429.
- [5] Patti G, Pengo V, Marcucci R, et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(12): 877-887.
- [6] Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, et al. Left atrial appendage: physiology, pathology, and role as a therapeutic target [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 205013.
- [7] 熊婧, 陈维. 经皮左心耳封堵术研究回顾与展望 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26(10): 589-592.
- [8] Kong B, Liu Y, Hu H, et al. Left atrial appendage morphology in patients with atrial fibrillation in China: implications for stroke risk assessment from a single center study [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(24): 4210-4214.
- [9] Lee K, Park SJ, Kwon HJ, et al. Progressive increase in peridevice leakage after the implantation of the watchman device on long-term serial echocardiographic follow-up [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(11): 1461. e15-17.
- [10] Koizumi R, Funamoto K, Hayase T, et al. Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation [J]. *J Biomech*, 2014, 48(3): 472-478.
- [11] Camm AJ, Camm CF, Savelieva I. Medical treatment of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012, 13(2): 97-107.
- [12] 陈施羽, 常静. 经皮左心耳封堵术与射频导管消融术对心房颤动卒中预防效果研究 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(2): 173-176.
- [13] Blackshar JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(2): 755-759.
- [14] Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience [J]. *Circulation*, 2002, 105(16): 1887-1889.
- [15] Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(1): 9-14.
- [16] Park JW, Leithäuser B, Gerk U, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes [J]. *J Invasive Cardiol*, 2009, 21(9): 446-450.
- [17] Food and Drug Administration. Circulatory Devices Panel Meeting; April 23, 2009, briefing information [EB/OL]. Accessed May 26, 2009 at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4434b1-00-Index.html>.
- [18] Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECTAF Trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24): 2964-2975.
- [19] Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(9): 1302-1308.
- [20] Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 1-12.
- [21] Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(24): 2614-2623.
- [22] Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(25): 2551-2556.
- [23] Holmes DR, Reddy VY, Buchbinder M, et al. The assessment of the Watchman device in patients unsuitable for oral anticoagulation (ASAP-TOO) trial [J]. *Am Heart J*, 2017, 189: 68-74.
- [24] Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study [J]. *EuroIntervention*, 2017, 13(7): 867-876.
- [25] Fignini F, Mazzone P, Regazzoli D, et al. Left atrial appendage closure: a single center experience and comparison of two contemporary devices [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(4): 763-772.
- [26] Huang H, Liu Y, Xu Y, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the LAMBE device for stroke prevention in atrial fibrillation: a prospective, multi-center clinical study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(21): 2188-2194.
- [27] Park JW, Sievert H, Kleinecke C, et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: initial European experience [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 97-102.
- [28] Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAMBE occluder in patients with atrial fibrillation: initial results from a prospective cohort registry study [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(2): 291-297.
- [29] Xu H, Xie X, Wang B, et al. Efficacy and safety of percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis of contemporary studies [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(11): 1107-1117.
- [30] Betts TR, Leo M, Panikker S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion using different technologies in the United Kingdom: a multicenter registry [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(3): 484-492.
- [31] Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(14): 158.
- [32] Bergmann MW, Betts TR, Sievert H, et al. Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry [J]. *EuroIntervention*, 2017, 13(7): 877-884.
- [33] Tilz RR, Potpara T, Chen J, et al. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey [J]. *Europace*, 2017, 19(10): 1737-1742.
- [34] Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus state-